

S4 0 PN=JP 97098447  
S5 1 AN=JP 9798447

t s5/3,pi,fd,ab

5/3,PI,FD,AB/1

012199019

WPI Acc No: 1999-005125/199901

XRAM Acc No: C99-001608

Cosmetic for application to the head - contains a vasodilator and a dimethylamine oxide

Patent Assignee: SHISEIDO CO LTD (SHIS )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 10279437	A	19981020	JP 9798447	A	19970331	199901 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9798447 A 19970331

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 10279437	A		7	A61K-007/06	

Abstract (Basic): JP 10279437 A

A cosmetic for application to the head contains a vasodilator and a dimethyl amine oxide of formula (I).

ADVANTAGE - The cosmetic improves the blood flow of head skin, resulting in recovery of hair at the decalvant part of the head.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-279437

(43) 公開日 平成10年(1998)10月20日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 7/06

識別記号

F I

A 6 1 K 7/06

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平9-98447  
(22) 出願日 平成9年(1997)3月31日

(71) 出願人 000001959  
株式会社資生堂  
東京都中央区銀座7丁目5番5号  
(72) 発明者 武田 俊祐  
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第1リサーチセンター内  
(72) 発明者 植村 雅明  
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第1リサーチセンター内  
(74) 代理人 弁理士 志村 光春

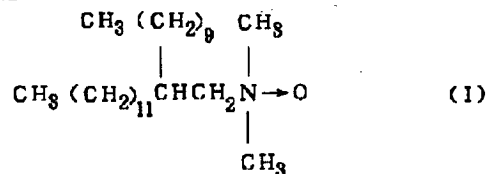
(54) 【発明の名称】 頭髮用化粧品

(57) 【要約】

【課題】優れた血流促進効果を有し、かつ安全性にも優れる頭髮用化粧品を提供すること。

【解決手段】血流促進成分及び下記式(1)で表されるジメチルアミノオキシド

【化1】

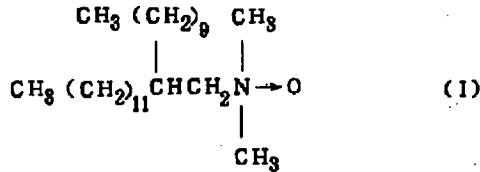


を含んでなる頭髮用化粧品を提供することにより、上記課題が解決され得る。なお、血流促進成分として、ニコチン酸類、ミノキシジル類又はセンブリ抽出物を選択することが、上記の課題を解決する上で好ましい。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 血流促進成分及び下記式(Ⅰ)で表されるジメチルアミノオキシド

【化1】



を含んでなる頭髮用化粧品。

【請求項2】 血流促進成分が、ニコチン酸類、ミノキシジル類及びセンブリ抽出物からなる群の血流促進成分から選ばれる1種又は2種以上の血流促進成分である請求項1記載の頭髮用化粧品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、頭皮頭髮用化粧品(以下、頭髮用化粧品という)に関する技術分野に属する発明である。より詳細には、優れた血流促進作用を有し、かつ安全性にも優れた頭髮用化粧品に関する技術分野に属し、本発明頭髮用化粧品は、特に医薬品、医薬部外品又は化粧品の分野において用いられる。

【0002】

【従来の技術】 頭髮用化粧品には、様々な種類があり、様々な頭皮頭髮状態に対応した製品が存在している。例えば、頭皮状態によっては少なくとも頭皮部分の血流を促進することにより、脱毛状態等の現状を改善し得る製品が開発されている。頭皮における様々なトラブルは、高齢化社会を迎えた今日では、社会的ストレスの増大も伴って増加しつつあり、この頭皮におけるトラブルに対応した毛髪化粧品の需要は急増している。一般に、頭部の禿や脱毛、毛の細り、頭皮のかゆみ、フケ等の原因としては、毛根の皮脂腺等の器官における男性ホルモンの活性化、毛包への血流量の低下、過剰な皮脂分泌、過酸化脂質の生成及びストレス等が挙げられる。また、丈夫で美しい毛髪を育てるうえで、十分な毛包への栄養補給が出来ない場合、細毛ややせ毛の原因となる。毛包への血流量の低下は、栄養不足や老廃物の排泄の機能の低下を招く。

【0003】 このような観点から、少なくとも頭皮における血流機能の低下を改善することは、頭皮及び頭髮のトラブルを解決する上で欠かせないポイントとなる。従来の頭髮用化粧品は、一般的にこれらの禿や脱毛の原因と考えられる要素を取り除いたり、軽減する作用を持つ物質を配合したものである。例えば、ビタミンB、ビタミンE等のビタミン類、セリン、メチオニン等のアミノ酸類、センブリエキス、アセチルコリン誘導体等の血管拡張剤、紫根エキス、ヒノキチオール等の抗炎症剤、エストラジオール等の女性ホルモン剤、セファランチン等

の皮膚機能充進剤等が配合され、禿や脱毛、毛髪の細りの予防及び治療に用いられている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、これらの成分を少量のみ頭髮用化粧品中に配合しても十分な効果を得ることは難しく、逆に多く配合すると使用部分及びその周辺に不快な刺激感や発赤を伴う傾向が強まり、自ずと配合量には限界があった。

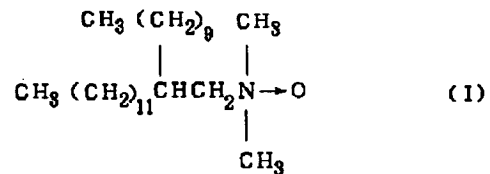
【0005】 そこで本発明が解決すべき課題は、優れた血流促進効果を有し、かつ安全性にも優れた頭髮用化粧料を提供することである。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、この課題の解決に向けて鋭意検討を行った。その結果、従来から使用している血流促進剤と特定のアミノオキシドとを組み合わせることで、優れた脱毛防止効果や発毛効果、毛髪の細りの防止効果を有し、かつ安全性にも優れた頭髮用化粧料が提供されることを見出し、本発明を完成した。

【0007】 すなわち本発明は、血流促進剤及び下記式(Ⅰ)で表されるジメチルアミノオキシド

【化2】



を含んでなる頭髮用化粧料を提供する。

【0008】 また、この血流促進成分が、ニコチン酸類、ミノキシジル類及びセンブリ抽出物からなる群の血流促進成分から選ばれる1種又は2種以上の血流促進成分である場合が特に所期の効果を良好に発揮し得る。

【0009】

【発明の実施の形態】 以下、本発明の実施の形態について説明する。本発明頭髮用化粧品は、血流促進成分と上記のジメチルオキシド(Ⅰ)とを組み合わせることで、所期の効果を発揮する頭髮用化粧品である。本発明頭髮用化粧品中に配合可能な血流促進成分は、それを皮膚上に塗布することにより、人体の血流を促進し、かつ外用剤の配合成分として安全性上問題がない限りにおいて、特に限定されるものではなく、その作用機序も問われるべきものではない。

【0010】 具体的には、ニコチン酸及びその誘導体

(本願においては、これをニコチン酸類と定義する)、ミノキシジル並びにその誘導体及びその類縁体(本願においては、これをミノキシジル類と定義する)、センブリ抽出物、セファランチン、ビタミンE類、γ-オリザノール、アルコキシカルボニルピリジンN-オキシド、塩化カプロニウム、アセチルコリン及びその誘導体等の

頭髮化粧料に血流促進成分として通常配合されているものを適宜選択することができる。また、これらの血流促進成分を単独で本発明頭髮化粧料に配合することも可能であるが、2種以上を組み合わせることも可能である。

【0011】これらの血流促進成分のうちでも特に、ニコチン酸類、ミノキシジル類及び/又はセンブリ抽出物を選択して本発明頭髮化粧料中に配合することが好ましい。

【0012】ニコチン酸誘導体としては、例えばニコチン酸ベンジルエステル、ニコチン酸トコフェロールエステル、ニコチン酸β-ブトキシエステル、ニコチン酸アミド等を挙げることができる。

【0013】これらのニコチン酸誘導体のうち、ニコチン酸ベンジルエステル、ニコチン酸アミド等は現在市販されている。また、その他のニコチン酸誘導体は、通常公知の方法で製造することができる。

【0014】またミノキシジルは、末梢血管拡張作用を有し、難治性の高血圧症の治療に用いられてきたが、その副作用として多毛症が認められたことから、局所外用剤として利用されるに至った物質であり（米国特許第4139619号、同第4596812号）、その化学名は6-(1-ヒメリジニル)-2,4-ピリジンアミン-3-オキサイドである。

【0015】このミノキシジル誘導体として、このミノキシジルの塩等を挙げることが可能であり、ミノキシジ

ル類縁体としてはミノキシジルの抱合体を挙げることができる。これらのミノキシジル類は現在市販されており、また通常公知の方法で製造することが可能である。

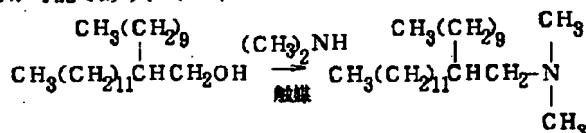
【0016】センブリ抽出物は、リンドウ科植物のセンブリ (*swertia japonica* Makino) の苦味配糖体を含むエキスを（主成分はスウェルチアマリニンであり、本発明においては、このスウェルチアマリニンもセンブリ抽出物に含まれるものとする）で、皮膚の毛細血管を拡張して血流を促進するといわれている血流促進剤であり、市販されている。

【0017】本発明頭髮化粧料における上記の血流促進成分の配合量は、頭髮化粧料全体に対して0.001重量%以上、5.0重量%以下であり、同0.01重量%以上、2.0重量%以下が好ましい。

【0018】この配合量が頭髮化粧料全体に対して0.001重量%未満では十分な血流促進効果が発揮されず好ましくなく、同5.0重量%を超えて配合すると皮膚刺激等が伴う等、安全性の側面から問題が生じるおそれがある。

【0019】上記の血流促進成分と共に本発明毛髮化粧料中に配合される、上記ジメチルアミノオキシド(I)は通常公知のアミノオキシドの製造方法に従って製造することができる。その一例を示せば、概ね以下の工程に従って製造することができる。

【化3】



$\xrightarrow[\text{エタノール}]{\text{H}_2\text{O}_2}$  ジメチルアミノオキシド(I)

通常、このように製造したジメチルアミノオキシド(I)は、再結晶法等の通常公知の精製法による精製工程を経て本発明頭髮化粧料中に配合する。

【0020】本発明頭髮化粧料中におけるこのジメチルアミノオキシド(I)の配合量は、頭髮化粧料全体に対して0.0001重量%以上、20.0重量%以下であり、同0.05重量%以上、5.0重量%以下が好ましい。

【0021】この配合量が頭髮化粧料全体に対して0.0001重量%未満では、十分な血流促進効果を発揮することができず好ましくなく、同20.0重量%を超えて配合すると、製剤上、また皮膚刺激性が生ずる等の点から好ましくない。

【0022】このようにして、上記血流促進成分と上記

ジメチルアミノオキシド(I)とを組み合わせることで、優れた血流促進効果を有し、安全性にも優れる本発明頭髮化粧料が提供される。なお、本発明頭髮化粧料中には、通常頭髮化粧料中に配合される薬効成分を、その薬効成分が有する一般的な効果を発揮させる目的のために、本発明の所期の効果を損なわない限りにおいて配合することも可能である。

【0023】例えば、セリン、メチオニン、アルギニン等のアミノ酸類等を本発明頭髮化粧料中に配合することもできる。

【0024】また、通常頭髮化粧料中に配合される植物抽出物、例えばアルテア抽出物、ヨクイニン抽出物、ペパーミント抽出物、ヨウテイ抽出物、トウガラシ抽出物、アロエ抽出物、クコ抽出物、ヨモギ抽出物、イネ抽

出物、マンケイシ抽出物、マンネンロウ抽出物、コッサイホ抽出物、エニシダ抽出物、リンドウ抽出物、タンジン抽出物、ヘチマ抽出物、キキョウ抽出物、マツ抽出物、クジン抽出物、トウキ抽出物、ベニバナ抽出物、メギ抽出物、ビンロウジ抽出物、ユーカリ抽出物、カゴソウ抽出物、モクソウ抽出物、ゴシツ抽出物、サイコ抽出物、チャ抽出物、カンゾウ抽出物、ホップ抽出物、キク抽出物、セネガ抽出物、ゴマ抽出物、センキュウ抽出物、カシュウ抽出物、カッコン抽出物、マイカイカ抽出物、サフラン抽出物、ローズマリー抽出物、ジオウ抽出物、ゼニアオイ抽出物等を本発明頭髮用化粧料中に配合することができる。

【0025】また、亜鉛若しくはその誘導体；乳酸若しくはそのアルキルエステル等；クエン酸等の有機酸類；トラネキサム酸等のプロテアーゼ阻害剤；オリーブ油、スクワラン、流動パラフィン、イソプロピルミリステート、高級脂肪酸、高級アルコール等の油分；グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール；その他界面活性剤、保湿剤、増粘剤、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色素、エタノール、水等を本発明の所期の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

【0026】本発明頭髮用化粧料の形態は、液状、乳液、軟膏等外皮に適用可能な性状のものであれば問われるものではなく、必要に応じて適宜基剤成分等を配合して所望の形態の本発明頭髮用化粧料を調製することができる。また、本発明頭髮用化粧料は、医薬品、医薬部外品又は化粧料等の多様な分野において適用可能である。

【0027】本発明頭髮用化粧料は、少なくとも頭皮の血流を促進させること解決可能な目的、例えば脱毛やフケ、かゆみ等の治療や予防に用いることが可能であり、例えば男性性脱毛症の治療や予防、女性に多いびまん性脱毛症の治療や予防、円形脱毛症の治療等に広く用いることができる。なお、ここに示した目的は例示であり、これらの目的に本発明頭髮用化粧料の適用可能な疾患が限定されるものではない。

【0028】本発明頭髮用化粧料は、概ね皮膚に直接塗布又は散布する等の経皮投与により投与される（なお、本発明頭髮用化粧料においては、上記必須成分の組み合わせ配合により、成分の経皮吸収が促進される）。そして、本発明頭髮用化粧料の投与量は、年齢、脱毛の程度等の個人差やその製剤形態に応じて適宜決定されるべきものであるが、一般の大人に対する投与量は、体重1Kg当たり0.001～100mg/日、好ましくは0.1～10mg/日であり、これを1日2～4回に分けて投与することができる。

【0029】

【実施例】以下、実施例等により本発明をより具体的に説明するが、これらの実施例等により本発明の技術的範

囲が限定されるべきものではない。まず、各実施例等の開示に先立ち、これらの実施例等の養毛効果を検討するための試験について説明する。

#### 【0030】1. レーザードップラー法による血流量試験

ALF-2100（アドバンス社製）を用いてレーザードップラー法、すなわち皮膚にレーザーを当て、その反射光のずれ（ドップラー効果）を利用して血流量の変化を測定する方法により試験品の塗布前後での血流量の変化を測定した。すなわち、下記の実施例1～10・比較例1～5は各群6名のパネルを用いて、これらのサンプル1mlを前腕内側2cm×2cm角に塗布した。試料塗布30分後に再度血流量を測定して、その変化の度合いによって血流促進効果を評価した。

【0031】それぞれの測定は各パネルについて5回行い、6名の平均値の度合いから以下のように表示した。  
+++：血流量が3倍以上増加しており、極めて著しい効果が認められた。

++：血流量が2倍以上増加しており、著しい効果が認められた。

＋：血流量が1.5倍以上増加しており、かなりの効果が認められた。

±：血流量が1.0～1.5倍増加しており、やや効果が認められた。

－：血流量の増加が認められず、効果が認められなかった。

#### 【0032】2. 発毛試験

下記の実施例1～10・比較例1～5のサンプルにおける発毛試験を、毛周期の休止期にあるC3H/HeNCrマウスを用い、小川らの方法（ノーマル アンド アブノーマル エピダーマル ディファレンシエーション（Normal and Abnormal Epidermal Differentiation, M.Seiji及びI.A.Bernstein 編集、第159～170頁、1982年、東大出版）に従って行った。

【0033】すなわち、マウス1群10匹とし、無塗布、実施例1～10及び比較例1～5の各群に分け、バリカン及びシェーバーでマウスの背部を剃毛し、それぞれのサンプルを1日1回、0.1mlずつ塗布した。各サンプルの発毛効果は、30日後のマウス背部の発毛部分の面積比（発毛部分の面積/剃毛部分の面積×100＝発毛率）によって評価した。

【0034】〔実施例1～10、比較例1～5〕第1表（実施例1～10）及び第2表（比較例1～5）に示した配合成分の血流促進ローションを後述する製法に従って調製し、上記血流量試験及び発毛試験を行った。その結果も併せて第1表及び第2表に記載する。

【0035】

【表1】

第1表

配合成分	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
ジメチルアミノキシド(I)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
ニコチン酸アミド	0.001	5.0	—	—	—	—	0.5	3.0	—	0.05
ミノキシジル	—	—	0.001	5.0	—	—	1.0	—	3.0	2.0
センブリ抽出物	—	—	—	—	0.001	5.0	—	3.0	0.5	1.5
グリセリン	5.0									
硬化ヒマシ油(20%)	1.5									
乳酸	0.05									
乳酸ナトリウム	0.05									
香料及び色素	0.05									
95%エタノール	適量									
精製水	残量									
血流量試験	++	+++	+	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++
発毛効果試験(%)	77	85	80	85	75	80	87	80	85	88

【0036】

【表2】

第2表

配合成分	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
ジメチルアミノキシド(I)	—	—	—	—	3.0
ニコチン酸アミド	—	5.0	—	—	—
ミノキシジル	—	—	5.0	—	—
センブリ抽出物	—	—	—	5.0	—
グリセリン	5.0				
硬化ヒマシ油(20%)	1.5				
乳酸	0.05				
乳酸ナトリウム	0.05				
香料及び色素	0.05				
95%エタノール	適量				
精製水	残量				
血流量試験	±	+	+	+	+
発毛効果試験(%)	5	15	55	25	65

【0037】＜製法＞95%エタノールに、薬剤（油性）、グリセリン、硬化ヒマシ油EO（20モル）及び香料を溶解し、次いで精製水に乳酸、乳酸ナトリウム、色素及び薬剤（水溶性）を添加後溶解した。この水相を前記アルコール相に添加後、攪拌して透明液状のローションを得た。

【0038】この結果より、ニコチン酸アミド、ミノキシジル又はセンブリ抽出物のいずれかの血流促進成分とジメチルアミノキシド（I）とを配合した実施例の血流促進ローションには、血流量を使用後増加させる血流促進効果及び発毛効果が顕著に認められたが、これらの血流促進成分とジメチルアミノキシド（I）のいずれ

か一方のみ配合した比較例の養毛ローションは、たとえこれらの成分を相当量配合しても、血流量の増加効果及び発毛効果共に、上記実施例の結果と比べると著しく劣っていた。

【0039】すなわち、上記血流促進成分とジメチルアミンオキシド(I)とを組み合わせて配合した本発明頭髪用化粧料においては、相乗的な血流量増加及び発毛効果が顕著に認められることが明らかになった。このこと

〔実施例11〕 薬用トニック

95%エタノール	60.0
ジメチルアミンオキシド(I)	8.0
ニコチン酸β-ブトキシエチルエステル	0.03
酢酸トコフェロール	1.0
プロピレングリコール	3.0
コハク酸	適量
香料及び色素	適量
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5モル付加物	1.5
精製水	残量

【0041】<製法>95%エタノールに、薬剤(油性)、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5モル付加物及び香料を溶解し、次いで精製水にコハク酸、色素及び薬剤(水溶性)を添加後溶解した。この水相を前記アルコール相に添加後、攪拌して、

〔実施例12〕 養毛ローション

95%エタノール	70.0
ジメチルアミンオキシド(I)	4.0
ミノキシジル	1.0
セファランチン	0.5
トウガラシチンキ	0.5
ソルビトール	10.0
リン酸	0.1
リン酸ナトリウム	0.2
香料及び色素	適量
ラウリル硫酸ナトリウム	2.0
精製水	残量

【0044】<製法>95%エタノールに、薬剤(油性)、トウガラシチンキ及び香料を溶解し、次いで精製水にリン酸、リン酸ナトリウム、ソルビトール、ラウリル硫酸ナトリウム、色素及び薬剤(水溶性)を添加後、溶解した。この水相を前記アルコール相に添加後、攪拌して透明液状のローションを得た。

〔実施例13〕 養毛ローション

95%エタノール	45.0
ジメチルアミンオキシド(I)	10.0
カフェイン	0.15
ニコチン酸ベンジル	0.05
アスパラギン酸	0.05

は、少量の有効成分であっても本発明頭髪用化粧料においては所望する血流促進効果を得ることが可能であり、血流促進成分を多量に配合することによって惹起される、塗布部及びその周辺部の不快な刺激感や発赤を防ぐことが可能になったことを示すものである。

【0040】以下、さらに他の本発明頭髪用化粧料の処方例を示す。

配合量(重量%)

60.0
8.0
0.03
1.0
3.0
適量
適量
1.5
残量

透明液状のローションを得た。

【0042】この本発明頭髪用化粧料に上記試験を行ったところ、血流量試験においてはかなりの効果が認められ、発毛試験においては85%の効果が認められた。

【0043】

配合量(重量%)

70.0
4.0
1.0
0.5
0.5
10.0
0.1
0.2
適量
2.0
残量

【0045】この本発明頭髪用化粧料に上記試験を行ったところ、血流量試験においては極めて著しい効果が認められ、発毛試験においては95%の効果が認められた。

【0046】

配合量(重量%)

45.0
10.0
0.15
0.05
0.05

パラブチレングリコール	2.0
マルチトール	8.0
ポリエチレングリコール400	2.0
プロピルパラベン	0.05
ヘキサメタリン酸ソーダ	適量
パルミチン酸ナトリウム	0.3
香料及び色素	適量
精製水	残量

【0047】＜製法＞95%エタノールに、薬剤（油性）、パラブチレングリコール、ポリエチレングリコール400、プロピルパラベン及び香料を溶解し、次いで精製水にアスパラギン酸、マルチトール、ヘキサメタリン酸ソーダ、パルミチン酸ナトリウム及び色素を添加後、溶解した。この水相を前記アルコール相に添加後、

〔実施例14〕 頭皮マッサージ剤

95%エタノール	45.0
ジメチルアミノオキシド(I)	1.0
ニコチン酸アミド	0.8
ニコチン酸ベンジル	0.05
ダイナマイトグリセリン	5.0
1,3-ブチレングリコール	8.0
ジプロピレングリコール	4.5
増粘剤	3.0
メチルパラベン	0.2
香料及び色素	適量
精製水	残量

【0050】＜製法＞精製水の一部に増粘剤を加え、溶解増粘させた後、別に精製水に溶かした色素を加えた。この水相に、ダイナマイトグリセリン、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコールを加えて混合したところへ、95%エタノールに溶解させた薬剤、メチルパラベン及び香料を添加後、攪拌してジェル状の頭皮マッサージ剤を得た。

攪拌して透明液状のローションを得た。

【0048】この本発明頭髮用化粧品に上記試験を行ったところ、血流量試験においては極めて著しい効果が認められ、発毛試験においては90%の効果が認められた。

【0049】

#### 配合量(重量%)

95%エタノール	45.0
ジメチルアミノオキシド(I)	1.0
ニコチン酸アミド	0.8
ニコチン酸ベンジル	0.05
ダイナマイトグリセリン	5.0
1,3-ブチレングリコール	8.0
ジプロピレングリコール	4.5
増粘剤	3.0
メチルパラベン	0.2
香料及び色素	適量
精製水	残量

【0051】この本発明頭髮用化粧品に上記試験を行ったところ、血流量試験においては著しい効果が認められ、発毛試験においては90%の効果が認められた。

【0052】

【発明の効果】本発明により、優れた血流促進効果を有し、かつ安全性にも優れる頭髮用化粧品が提供される。